

A mérsékelt alkoholfogyasztás hatása az inzulinérzékenységre

ÁBEL TATJÁNA DR.¹ ■ FEHÉR JÁNOS DR.²

¹Állami Egészségügyi Központ, Szakrendelő Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A mérsékelt alkoholfogyasztás csökkenti a cardiovascularis és 2-es típusú diabetes kockázatát. Ennek az epidemiológiai megfigyelésnek a magyarázata azonban még nem pontosan ismert. Az alkohol emeli a high-density lipoprotein (HDL) koleszterin szintjét. Felmerültek egyéb mechanizmusok is, úgymint a gyulladás- és thrombosisgátló hatások. A mérsékelt alkoholfogyasztás és inzulinérzékenység közötti kapcsolat még vitatott. A lehetséges mechanizmusok közé tartoznak az adiponektinszint emelése, a C-reaktív protein csökkentése és a szabad zsírsav zsírszövetből történő kiáramlásának csökkentése is.

Kulcsszavak: etanol, cardiovascularis kockázat, 2-es típusú diabetes, terápia

Effect of moderate alcohol consumption on insulin sensitivity

Moderate alcohol consumption has been reported to be associated with lower risk for both cardiovascular disease and type 2 diabetes. An explanation for these epidemiologic observations is not entirely clear. Alcohol raises high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels. Other potential beneficial mechanisms have been proposed including anti-inflammatory and anti-thrombotic effects. The association between moderate alcohol consumption and insulin sensitivity is still under debate. Possible mechanisms include elevation of adiponectin level, reduction of C-reactive protein and suppression of free fatty acid release from adipose tissue.

Keywords: ethanol, cardiovascular risk, treatment, type 2 diabetes

(Beérkezett: 2009. október 4.; elfogadva: 2009. október 20.)

Rövidítések

AGEs = advanced glycation end products; ASP = acetilációt stimuláló protein; BMI = (body mass index) testtömegindex; CRP = C-reaktív protein; eNOS = endothelialis nitrát-oxid-szintáz; FFA = free fatty acid; HDL = high-density lipoprotein; ICAM = intercellular adhesion molecule; IL-6 = interleukin 6; LDL = low-density lipoprotein; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt; ox-LDL = oxidált LDL; SSPG = steady-state plazmaglükóz; TNF- α = tumornekrózis-faktor- α ; VCAM = vascular cellular adhesion molecule; VEGF = vascular endothelial growth factor

A 2-es típusú diabeteses betegek száma egyre nő, 2000 és 2030 között világszerte várhatóan 37%-kal emelkedik a betegség prevalenciája. Az inzulinrezisztencia gyakran mutatható ki egyes anyagcsere-betegségekben, mint például 2-es típusú diabetes mellitusban, hyperlipidaemiában, hypertóniában és obesitasban is [1]. Ennek csökkentése – az utóbbi években – a terápiás célkitűzések középpontjába került. Az életmódbeli tényezők közül a

mérsékelt alkoholfogyasztás az eddigi eredmények szerint csökkenti a 2-es típusú diabetes és a cardiovascularis megbetegedések kockázatát [2, 3, 4]. Ennek hatásmechanizmusa pontosan nem ismert. A mérsékelt alkoholfogyasztás HDL-koleszterin-szintet emelő hatása mellett felmerült az alkohol gyulladást és thrombosisgátló tulajdonsága, valamint az inzulinérzékenységet javító hatása is [5, 6].

Klinikai vizsgálatok

Az alkohol inzulinérzékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban megjelent klinikai vizsgálatok eredményei egymásnak ellentmondóak.

Risérus és mtsai 807 hetvenéves férfi alkoholfogyasztásának hatását vizsgálták az inzulinérzékenységre, a gold standard módszerrel, az euglykaemiás hyperinsulinaemiás clamp technikával [7]. Az alkoholbevitel mértékét

kérdőív segítségével állapították meg. A betegeket 3 csoportba sorolták aszerint, hogy sört, bort vagy tömény italt fogyasztottak. E csoportokon belül további 3 részre osztották a betegeket az alkohol mennyisége szerint. Eredményeik azt mutatták, hogy az előbb felsorolt csoportok egyikében sem találtak – a multivariábilis lineáris regressziós modell segítségével – összefüggést az alkoholfogyasztás és az inzulinérzékenység között.

Beulens és mtsai normális testsúlyú (BMI 18,5–25 kg/m²; n=11) és túlsúlyos (BMI >27 kg/m², n=9) fiatal (18–25 éves) férfi mérsékelt sörfogyasztásának (40 g alkohol/nap) inzulinérzékenységre gyakorolt hatását vizsgálták [8]. A kontrollcsoport 3 héten keresztül alkoholfmentes sört fogyasztott. Az inzulinérzékenységet orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) segítségével határozták meg. Megmérték a vércukor, szabad zsírsav (FFA), a glukagon, az acetilációt stimuláló protein (ASP) szintjét és az adipokinek közül az adiponektin, a grelin, a rezisztin és a leptin koncentrációját. Eredményeik megegyeztek mindkét – a túlsúlyos és a normális testsúllyal rendelkező – csoportban. Azt találták, hogy bár a vércukor ($p=0,01$) és az ASP ($p=0,04$) szintje szignifikáns mértékben csökkent, és az inzulinérzékenységgel szoros összefüggést mutató adiponektin és grelin koncentrációja nőtt ($p=0,01$), ennek ellenére az OGTT során számított inzulinérzékenységi index nem változott a vizsgálat során. A szerzők elsősorban a vizsgálati idő rövidségével – 3 hét – magyarázzák ezt az eredményt.

Mérsékelt inzulinérzékenység-javulást találtak *Kim és mtsai*, amikor 20, inzulinrezisztens, nem diabeteses beteget vizsgáltak meg [9]. Közülük 9-en vodkát és 11-en vörösbort fogyasztottak napi 30 gramm alkoholmenyiségben 8 héten át. Az inzulinérzékenység méréseit az euglykaemiás clamp technikával szorosan korreláló ($r > 0,9$) úgynevezett inzulinszipressziós teszttel végezték el, amelynél a steady-state plazmaglükóz (SSPG) értéke a meghatározó. Mindkét csoportban a 8 hetes mérsékelt alkoholfogyasztás a HDL-koleszterin-szint szignifikáns emelkedése ($p=0,02$) mellett az SSPG – vagyis az inzulinrezisztencia mértékének – mérsékelt csökkenését ($p=0,08$) eredményezte.

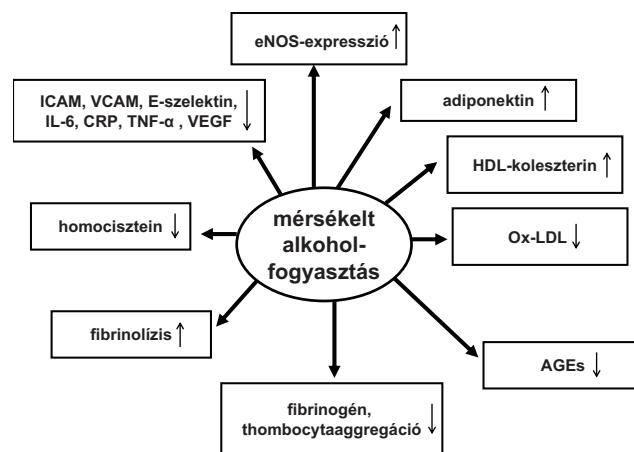
Az előző eredményekkel ellentétben *Napoli és mtsai* már 2 hetes, napi 360 ml vörösbor elfogyasztását követően, rendezett szénhidrát-anyagcseréjű 2-es típusú diabeteses (n=9) betegeknél az inzulinrezisztencia 43%-os, szignifikáns csökkenését (p=0,02) találták [10]. Az inzulinrezisztenciát euglykaemiás clamp technikával határozták meg, a kontrollcsoportot hasonló orális antidiabetikus kezelésben részesülő 2-es típusú diabeteses betegek alkották (n=8), akik nem fogyasztottak alkoholt. Hasonló eredményt kaptak *Fueki és mtsai* 1029 japán (24–87 év közötti) férfi vizsgálata során [11]. Külön csoportba sorolták az obes (BMI ≥ 25 kg/m²) és a nem obes (BMI < 25 kg/m²) férfiakat, valamint az alkoholfogyasztási szokásaik alapján az alkalmoszerűen ivókat, többször alkoholt fogyasztókat (1–6 nap/hét) és rendszeresen ivókat (7 nap/hét). Az inzulinrezisztenciát homeostasis

model assessment (HOMA) segítségével határozták meg. Az eredményeik azt mutatták, hogy az alkoholfogyasztás csökkenti a HOMA-indexet minden csoportban. Szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent azonban az inzulinrezisztencia az obes férfiaknál, összehasonlítva a nem obesek eredményével ($p < 0,001$), és a rendszeresen alkoholt fogyasztók esetében is, az alkalmászerűen alkoholt fogyasztók és a többször alkoholt fogyasztókhoz képest ($p=0,003$). Joosten és mtsai 36, postmenopausában lévő nőt vizsgáltak, akik random-szerűen 250 ml fehérbort (25 g alkohol/nap) vagy 250 ml szőlőlevet ittak 6 héten át [12]. A vizsgálat során a fehérbort fogyasztóknál csökkent az éhomi inzulin szintje ($p<0,01$), a HOMA-index értéke ($p=0,02$), és szignifikáns mértékben nőtt az adiponektin szintje ($p<0,001$) a szőlőlevet ivókhoz képest.

Lehetséges mechanizmusok

A mérsékelt alkoholfogyasztás cardiovascularis rizikót csökkentő hatása az eddigi vizsgálatok eredményei szerint az ital etanoltartalmával függ össze, vagyis független attól, hogy bort, sört vagy tömény italt isznak-e [13, 14, 15].

Az alkohol cardiovascularis kockázatot csökkentő hatása különböző mechanizmusokon keresztül érvényesülhet (1. ábra). Az alkohol az eddig megjelent eredmények szerint javítja az endothelműködést, részben az endothelialis nitrát-oxid-szintetáz (eNOS) expressziójának – ez által a nitrát-oxid-termelésnek – fokozása révén, másrészt a gyulladásoos citokinek (ICAM, VCAM, E-szelektin, IL-6, CRP, TNF- α) szintjének csökkentése következtében [16, 17, 18]. A CRP, a homocisztein szintjének és az LDL-koleszterin oxidációjának (ox-



AGEs = advanced glycation end products; CRP = C-reaktív protein; eNOS = endothelialis nitrát-oxid-szintáz; HDL = high-density lipoprotein; ICAM = intercellular adhesion molecule; IL-6 = interleukin-6; ox-LDL = oxidált LDL; TNF- α = tumornekrózis-faktor- α ; VCAM = vascular cellular adhesion molecule; VEGF = vascular endothelial growth factor

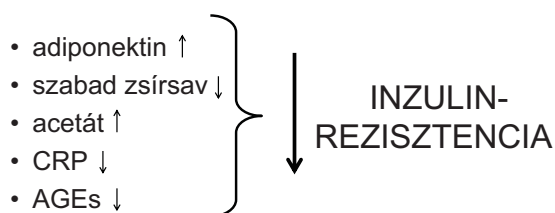
1. ábra | A mérsékelt alkoholfogyasztás lehetséges hatásai

LDL) mérséklése hozzájárul az alkoholfogyasztás oxidatív stresszt csökkentő hatásához [19, 20, 21]. Az antioxidáns, antiatherogen hatású HDL-koleszterin nemcsak kvantitatív, hanem kvalitatív változáson is átesik [22]. Az alkohol nemcsak emeli a védő koleszterin szintjét (részben a paraoxonáz-1 aktivitásának emelésével), hanem növeli a HDL-koleszterin lipid-, elsősorban foszfolipidtartalmát is, amely úgy tűnik, tovább fokozza antiatherogen hatását. A mérsékelt alkoholfogyasztásnak hemosztázisra gyakorolt hatását is kimutatták. Csökkenti a trombocitaaggregációt, fokozza a fibrinolízist és csökkenti a fibrinogén szintjét is [23, 24]. A fibrinolízist feltételezhetően a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) és a szöveti plazminogén aktivátor faktor szintjeinek emelése révén fokozza [25].

További mechanizmusok közé tartozik a mérsékelt alkoholfogyasztás inzulinérzékenységre gyakorolt hatása is (2. ábra). Ennek középpontjában valószínűleg a zsírszövet áll. Az általa termelt citokinek – adipokinek – a zsíryanycsere és szénhidrát-anyagcsere szabályozásában is fontos szerepet játszanak. Ezen keresztül az inzulinérzékenység mértékét is befolyásolhatják. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy az alkohol – diabeteses és nem diabeteses betegekben egyaránt – növeli az adiponektin szintjét [26, 27, 28]. Imhof és mtsai 72, egészséges férfi és nő, sör vagy bor (30 g etanol/nap férfiak, 20 g etanol/nap nők) adiponektinszintre gyakorolt hatását vizsgálták [29]. A kontrollcsoport tagjai alkoholmentes italt ittak. Eredményeik azt mutatták, hogy mindkét alkohol szignifikánsan emeli az adiponektin szintjét ($p < 0,05$).

Az inzulinrezisztencia során megnő a CRP szintje és az úgynevezett glikációs végtermékek (advanced glycation end products, AGEs) termelése is, amelyek szoros összefüggést mutatnak az endotheldiszfunkció, a gyulladás és az oxidatív stressz megemelkedésével [30]. Zhong és mtsai azt találták, hogy a CRP növeli az AGEs receptorok expresszióját [31]. Így a CRP szintjének csökkentése – mérsékelt alkoholfogyasztás kapcsán – az AGEs-termelés és ezáltal az inzulinrezisztencia mérséklődésével járhat.

További elképzelések szerint az alkohol csökkenti a zsírszövetből történő túlzott szabad zsírsav (FFA) kiáramlást is [32]. Így csökken a máj triglicerid- és glükóztermelése és végső soron az inzulinrezisztencia mértéke is. E hatása, az eddigi eredmények alapján, az



AGEs = advanced glycation end products; CRP = C-reaktív protein

2. ábra | A mérsékelt alkoholfogyasztás inzulinrezisztenciára gyakorolt hatása

acetáton, vagyis az etanoloxidáció végtermékén keresztül is érvényesülhet [33]. Kísérletes körülmények között egerekben 20%-os alkoholtartalmú ivóvíz alacsony és magas zsírtartalmú diétán egyaránt csökkentette az inzulinérzékenységet a természetes ivóvizet fogyasztó egerekkel szemben, de nem volt hatással ez a kezelés a testsúly alakulására [34]. Az inzulinérzékenység csökkenésében szerepe lehet a redox-status pozitív irányú változásának is, amely a táplálékban [35], a borban levő nyomelemek [36] jótékony hatásának következménye.

Következtetések

A mérsékelt alkoholfogyasztás csökkenti a cardiovascularis kockázatot. Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy e hatása független attól, hogy sört, bort vagy tömény italt fogyasztanak-e. A Magyar Diabetes Társaság ajánlásában – az egészségesekkel megegyezően – mérsékelt alkoholfogyasztásnak tekintik: nők számára legfeljebb 1, férfiak részére 2 egység ital fogyasztását naponta (1 egység = 1–1,5 dl bor; 3 dl sör; 2–3 cent tömény ital) [37].

Az alkohol cardiovascularis kockázatot csökkentő hatása különböző hatásmechanizmusokon keresztül érvényesülhet, úgy tűnik, az inzulinérzékenység javítása is ezek közé tartozhat. Magyarországon a borfogyasztásnak régi hagyománya van, azonban – sajnos – a mérsékelt mennyiség betartása nem mindig valósul meg. A hazai borfajták inzulinérzékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban – tudomásunk szerint – nem jelentek meg eddig eredmények.

Megjegyzés

A közlemény szorosan kapcsolódik az EU-projekthez: „COST B35 Action: Lipid Peroxidation Associated Disorders: LPO” témakörhöz. Ennek keretében készült.

Irodalom

- [1] Reaven, G. M.: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595–607.
- [2] Koppes, L. L. J., Dekker, J. M., Hendriks, H. F. J. és mtsai: Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care*, 2005, 28, 719–725.
- [3] Gaziano, J. M., Buring, J. E., Breslow, J. L. és mtsai: Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.*, 1993, 329, 1929–1934.
- [4] Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., Bagnardi, V. és mtsai: Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 2437–2445.
- [5] Rimm, E. B., Williams, P., Fosher, K. és mtsai: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br. Med. J.*, 1999, 319, 1523–1528.
- [6] Imhof, A., Koenig, W.: Alcohol inflammation and coronary heart disease. *Addict. Biol.*, 2003, 8, 271–277.

- [7] *Risérus, U., Ingelsson, E.*: Alcohol intake, insulin resistance, and abdominal obesity in elderly men. *Obesity*, 2007, 15, 1766–1773.
- [8] *Beulens, J. W. J., Rimm, E. B., Hendriks, H. F. J. és mtsai*: Alcohol consumption and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2007, 56, 2388–2394.
- [9] *Kim, S. H., Abbasi F., Lamendola, C. és mtsai*: Effect of moderate alcoholic beverage consumption on insulin sensitivity in insulin-resistant, nondiabetic individuals. *Metabolism*, 2009, 58, 387–392.
- [10] *Napoli, R., Cozzolino, D., Guardasole, V. és mtsai*: Red wine consumption improves insulin resistance but not endothelial function in type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 2005, 54, 306–313.
- [11] *Fueki, Y., Miida, T., Wardaningsih, E. és mtsai*: Regular alcohol consumption improves insulin resistance in healthy Japanese men independent of obesity. *Clin. Chim. Acta*, 2007, 382, 71–76.
- [12] *Joosten, M. M., Beulens, J. W. J., Kersten, S. és mtsai*: Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia*, 2008, 51, 1375–1381.
- [13] *Mukamal, K. J., Jensen, M. K., Gronbaek, M. és mtsai*: Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation*, 2005, 112, 1406–1413.
- [14] *Mukamal, K. J., Conigrave, K. M., Mittleman, M. A. és mtsai*: Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 109–118.
- [15] *O’Keefe, J. H., FACC, Bybee, K. A. és mtsai*: Alcohol and cardiovascular health. *J. A. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 1009–1014.
- [16] *Imhof, A., Froehlich, M., Brenner, H. és mtsai*: Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*, 2001, 357, 763–767.
- [17] *Sierksma, A., van der Gaag, M. S., Kluft, C. és mtsai*: Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels: a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2002, 56, 1130–1136.
- [18] *Booyse, F. M., Pan, W., Grenett, H. E. és mtsai*: Mechanism by which alcohol and wine polyphenols affect coronary heart disease risk. *Ann. Epidemiol.*, 2007, 17, S24–S31.
- [19] *Sozio, M., Crabb, D. W.*: Alcohol and lipid metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008, 295, E10–E16.
- [20] *Vasdev, S., Gill, V., Singal, P. K.*: Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2006, 2, 263–276.
- [21] *Bau, P. F. D., Bau, C. H. D., Rosito, G. A. és mtsai*: Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. *Alcohol*, 2007, 41, 479–488.
- [22] *Djoussé, L., Lee, I. M., Buring, J. E. és mtsai*: Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women. *Circulation*, 2009, 120, 237–244.
- [23] *Mukamal, K. J., Jadhav, P. P., D’Agostino, R. B. és mtsai*: Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation*, 2001, 104, 1367–1373.
- [24] *Salem, R. O., Laposata, M.*: Effects of alcohol on hemostasis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2005, 123, S96–S105.
- [25] *Lee, K. W., Lip, G. Y.*: Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 2368–2392.
- [26] *Kloner, R. A., Rezkalla, S. H.*: To drink or not to drink? That is the question. *Circulation*, 2007, 116, 1306–1317.
- [27] *Hendriks, H. F.*: Moderate alcohol consumption and insulin sensitivity: observations and possible mechanisms. *Ann. Epidemiol.*, 2007, 17, S24–S31.
- [28] *Beulens, J. W., de Zoete, E. C., Kok, F. J. és mtsai*: Effect of moderate alcohol consumption on adipokines and insulin sensitivity in lean and overweight men: a diet intervention study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008, 62, 1098–1105.
- [29] *Imhof, A., Plamper, I., Steffen, M. és mtsai*: Effect of drinking in adiponectin in healthy men and women. *Diabetes Care*, 2009, 32, 1101–1103.
- [30] *Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R. és mtsai*: Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 350–357.
- [31] *Zhong, Y., Li, S. H., Liu, S. M. és mtsai*: C-reactive protein up-regulates receptor for advanced glycation end products expression in human endothelial cells. *Hypertension*, 2006, 48, 504–511.
- [32] *Avogaro, A., Watanabe, R. M., Gottardo, L. és mtsai*: Glucose tolerance during moderate alcohol intake: insights on insulin action from glucose/lactate dynamics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 1233–1238.
- [33] *Johnson, C. S., Kim, C. M., Buller, A. J.*: Vinegar improves insulin sensitivity to a high-carbohydrate meal in subjects with insulin resistance or type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27, 281–282.
- [34] *Hong, J., Smidt, R. R., Harvey, A. E. és mtsai*: Alcohol consumption promotes insulin sensitivity without affecting body mass level. *Int. J. Obes (London)*, 2009, 33, 197–203.
- [35] *Bressan, J., Hermsdorf, H. H. M., Zulet, M. A. és mtsai*: Hormonal and inflammatory impact of different dietetic composition: emphasis on dietary patterns and specific dietary factors. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2009, 53, 572–581.
- [36] *Bekő, G., Hagymási, K., Szentmihályi, K. és mtsai*: Sex dependent alterations in erythrocyte trace element levels and antioxidant status after a month of moderate daily red wine consumption. *Eur. J. Hepatogastro.*, 2009 (Epub. ahead of print).
- [37] *A Magyar Diabetes Társaság Szakmai Irányelve.* *Diab. Hung.*, XVII., 2009, I. Suppl. 16–17.

(Ábel Tatjana dr.,
Budapest, Róbert K. krt. 44., 1134
e-mail: drabelt@t-online.hu)